



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 10 682 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 10 682.7
㉔ Anmeldetag: 10. 3. 1999
㉓ Offenlegungstag: 21. 9. 2000

㉕ Int. Cl.7:
A 61 K 31/19
A 61 K 31/714
A 61 K 31/505
A 61 K 31/44
A 61 P 3/06

DE 199 10 682 A 1

㉑ **Anmelder:**

Dierkes, Jutta, Dr., 39279 Loburg, DE; Luley, Claus,
Prof.Dr., 39108 Magdeburg, DE; Westphal, Sabine,
Dr., 39128 Magdeburg, DE

㉒ **Erfinder:**

gleich Anmelder

㉖ **Entgegenhaltungen:**

US	58 74 106 A
EP	07 24 877 A1
EP	06 57 176 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉗ **Kombination von Fibraten mit einem oder mehreren Wirkstoffen, die den Homocysteinspiegel zu senken vermögen**

DE 199 10 682 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Kombinationspräparates zur Therapie einer Hyperlipoproteinämie und die hierfür geeignete Wirkstoffkombination des Kombinationspräparates.

Die Verwendung von Fibraten in pharmazeutischen Zubereitungen zur Senkung eines erhöhten Blutfettspiegels ist bereits bekannt. Die Verwendung einzelner oder mehrerer folgender Wirkstoffe zur Behandlung der Hyperhomocysteinämie ist bereits bekannt: Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein.

Es sind angeborene und erworbene Ursachen der Hyperhomocysteinämie (erhöhte Spiegel der Aminosäure Homocystein im Blutplasma) bekannt. Mangelzustände der Vitamine Cobalamin, Folsäure oder Vitamin B6 stellen eine häufige Ursache einer Hyperhomocysteinämie dar. Weitere bekannte Ursachen einer Hyperhomocysteinämie sind Einschränkungen der Nierenfunktion und angeborene Stoffwechseldefekte sowie die Behandlung mit Azaribin, Penicillamin oder Cholestyramin.

Mögliche Behandlungen einer Hyperhomocysteinämie bestehen in der Gabe der Vitamine Cobalamin, Folsäure und Vitamin B6, oder der Wirkstoffe Betain oder N-Acetylcystein.

Erhöhte Homocysteinspiegel stellen einen Risikofaktor für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit, des Apoplex sowie der peripheren Verschlusskrankheit dar. Eine Behandlung dieser erhöhten Homocysteinspiegel wird daher im Rahmen der Prävention der koronaren Herzkrankheit, des Apoplexes und der peripheren Verschlusskrankheit durchgeführt.

Es ist eine neue Beobachtung, daß eine Hyperhomocysteinämie durch die Einnahme von Fibraten (Feno-, Beclo-, Beza- Clofibrat und Gemfibrozil) entsteht. Fibrate werden zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien eingesetzt. Die Entwicklung einer Hyperhomocysteinämie stellt eine neue, bisher nicht bekannte Nebenwirkung dieser Wirkstoffgruppe dar. Die biochemische Ursache dieser Hyperhomocysteinämie ist nicht bekannt.

Die bekannten Nebenwirkungen bei Einnahme von Fibraten sind selten (weniger als 1% der Patienten) und umfassen u. a. diffuse Oberbauchbeschwerden, passagere Anstiege der Transaminasen und sehr selten Haarausfall und Impotenz. Die neu beobachtete Nebenwirkung Hyperhomocysteinämie jedoch trat mit einer deutlich erhöhten Häufigkeit von etwa 25% auf.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, durch eine Verwendung der Kombination von Fibraten (Feno-, Beclo-, Beza- Clo- und Gemfibrozil) und eines oder mehrerer zusätzlicher Wirkstoffe die Entstehung einer Hyperhomocysteinämie bei gleichzeitiger Therapie der Hyperlipoproteinämie zu verhindern.

Es wurde gefunden, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, daß eine Kombination von Fibraten mit einem oder mehreren der folgenden Wirkstoffe: Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein, geeignet ist, einen Anstieg der Homocysteinkonzentration im Blutplasma, wie sie bei alleiniger Gabe von Fibraten beobachtet wurde, zu verhindern kann.

Es war erstaunlich und nicht vorhersehbar, daß sich durch die Kombination der Fibrate mit den genannten Vitaminen eine Senkung der Homocysteinwerte erreichen ließ, da durch die Fibrattherapie kein Vitaminmangel erzeugt wurde.

Die Eignung der Wirkstoffkombination zur Behandlung der Fibratinduzierten Hyperhomocysteinämie läßt sich in üblichen klinischen Studien darstellen. Bei der angegebenen Indikation sollen die homocysteinsenkenden Wirkstoffe in folgenden Tagesdosierungen eingesetzt werden:

Cobalamin	bis 10000 µg
Folsäure	bis 15 mg
Pyridoxin	bis 500 mg
Betain	bis 20 g
N-Acetylcystein	bis 5000 mg

Die Kombination von Fibraten mit den genannten Vitaminen kann vorzugsweise peroral, z. B. in Form von Dragees oder Filmtabletten, verabreicht werden. Die Kombination von Fibraten mit Betain oder N-Acetylcystein kann vorzugsweise peroral, z. B. in Form einer Brausetablette verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß es beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken:

Beispiel 1

Dragee

Fenofibrat	200 mg
Cyanocobalamin	1000 µg
Pteroylglutaminsäure	100 µg
Pyridoxinchlorid	2 mg
Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 2

Filmtablette

Bezafibrat	400 mg
Cyanocobalamin	1000 µg
Pteroylglutaminsäure	100 µg
Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 3

Brausetablette

Gemfibrozil	1200 mg
Betain	2 g
Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 4

Brausetablette

Gemfibrozil	1200 mg
N-Acetylcystein	600 mg

Patentansprüche

1. Zur Therapie einer Hyperlipoproteinämie geeignete Kombinationspräparate, die Fibrate (Beza-, Beclo-, Feno-, Clo-, Gemfibrozil) und einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthalten:

Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure

(Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein.)

2. Verwendung eines Kombinationspräparates, das Fibrat (Beza-, Beclo-, Feno-, Clo-, Gemfibrozil) und einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält: Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain und N-Acetylcystein, zur Therapie einer Hyperlipoproteinämie. 5 10

3. Verwendung eines Kombinationspräparates nach Anspruch 2 zur Therapie einer Fibratinduzierten Hyperhomocysteinämie.

4. Verwendung eines Kombinationspräparates nach Anspruch 2 zur Behandlung einer Hyperhomocysteinämie bei Hyperlipoproteinämie. 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

•